



特許 願 出願番号 第371452号
出願日 昭和48年11月2日
発明の名称 置換アシルアニリド類の製法
特許庁長官 斎藤 英 雄 殿

1. 発明の名称
置換アシルアニリド類の製法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 67
3. 発明者
住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州ウエスト・オレンヂ・ルーズベルト・アベニュー 10番
氏 名 エリジャー・ハーマン・ゴールド
4. 特許出願人
住 所 スイス国ルセルネ、トプフェルシュトラッセ 5番
名 称 シェリコ・リミテッド
代表者 フリッツ・アントニー
同 ロスマリエ・アイゼンリング
国 籍 スイス国
5. 代理人
住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206号室
電 話 東京(270) 6641番(大代表) 693
氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 (外1名)

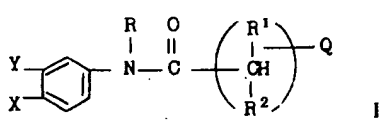
① 日本国特許庁
公開特許公報

①特開昭 49-81332
③公開日 昭49.(1974) 8. 6
②特願昭 48-130314
②出願日 昭48.(1973) 11. 21
審査請求 未請求 (金27頁)

庁内整理番号	⑤日本分類
6664 43	16 C312.2
6664 43	16 C32
6742 43	16 C86
6349 43	16 C42
6656 43	16 C47
6365 43	16 C7
7829 43	16 C46
6754 43	16 C64

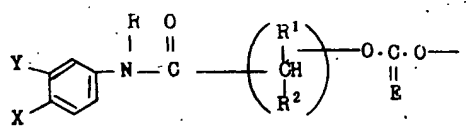
明 細 書

1. [発明の名称]
置換アシルアニリド類の製法
2. [特許請求の範囲]
(1) 式:



[式中 R は H または C₁~₄ アルキル基; R¹ と R² は同一でも異なつてもよく、それぞれ C₁~₈ 直鎖または分枝鎖アルキル基、シクロプロピル基またはシクロブチル基であるか、あるいはそれらが付いている炭素原子と一体となつてシクロプロピル基またはシクロブチル基を形成し; X はニトロ基、アミノ基、トリフルオルメチル基、Cl、Br

または I; Y は H、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、ポリフルオル低級アルキル基、ポリフルオル低級アルコキシ基、ポリフルオルアルキルチオ基、または、式: -NR³·COR⁴ または -NR³SO₂R⁴ (式中 R³ は H または低級アルキル基、そして R⁴ は H、低級アルキル基、アルキル基、ただし、X および Y は同時にアミノ基ではないアルキル基またはアリール基) の基; そして Q は水酸基、低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリール低級アルカノイルオキシ基または式:



(式中X、Y、R、R¹およびR²は前記定義通りであり、そしてEは酸素原子またはイオウ原子である。)

の基であり；低級アルキル基、低級アルコキシ基および低級アルカノイル基は全て炭素原子6個までである。

但し、XがCl、RがH、R¹とR²が共にCH₃、そしてQがOHである時はYはHでもClでもなく、そして、YがCl、RがH、QがCH₃Oの時はR¹とR²がそれらが付いている炭素原子と共にシクロプロピル基を形成することはない。)

の置換アシルアニリド、および、Yがアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、そして/またはXがアミノ基であるそれら化合物の集学的に許容される鹽付加塩。

(5) Qが水酸基である、特許請求の範囲(4)の化合物。

(6) Xがニトロ基であり、Yがトリフルオルメチル基である、特許請求の範囲(4)または(5)の化合物。

(7) Xがニトロ基であり、YがClまたはBrである、特許請求の範囲(4)または(5)の化合物。

(8) R¹とR²が共にメチル基である、特許請求の範囲(4)~(7)の化合物。

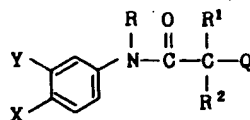
(9) 2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド。

(10) 2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；2-アセトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；および2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-ブロムイソブチルアニリド。

特開 昭49-81332 (2)

(2) Xがニトロ基、トリフルオルメチル基、Cl、BrまたはI、そしてQが水酸基、低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である、特許請求の範囲(1)の化合物。

(3) 式：



[式中X、Y、R、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義され、Qは特許請求の範囲(2)と同様に定義される。]
を持つ、特許請求の範囲(1)の化合物。

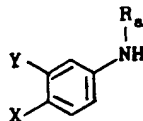
(4) Xがニトロ基、トリフルオルメチル基、Cl、BrまたはIである、特許請求の範囲(3)の化合物。

(11) 2-n-バレルイルオキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド。

(12) 2-ヒドロキシ-4'-アミノ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド。

(13) 工程：

(a) 式：

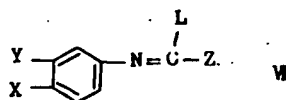


のアニリンの、式：

Z-COOH

の酸のアミド形成性誘導体によるアシル化；

(b) 式：

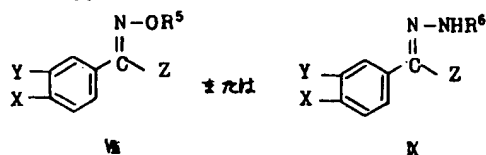


のケトンの、ヒドラゾ酸とのシュミット反応による外環:

(式中Lはハロゲン原子またはアルコキシ基である。)

酸エステルのアルカリによる加水分解：

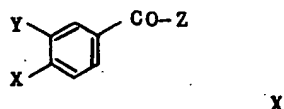
(c) 式：



(式中 R^5 は H または アシル基であり、 R^6 は炭化水素基または $-CONH_2$ である。)

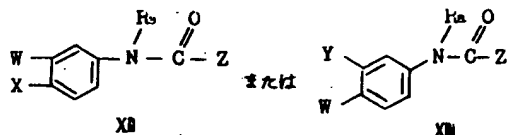
のオキシム、ローアシルオキシムまたはヒドラゾ
ンの、強酸性条件下でのベックマン転位；

(d) 式:



の酸 $Z\cdot\text{COOH}$ またはその反応性誘導体による還元アシル化；

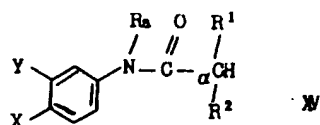
(四) 式：



(式中Wは $-NH_2$ 、 $-NHOH$ または $-NO$ を表わす。)

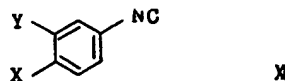
の化合物の酸化；

h) 式:



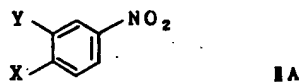
のアニリドの α -炭素原子における、酵素による加水分解；

(e) 式：



のイソシアン化フェニルの、式QH（式中Qは低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である。）の酸か塩酸のいずれか一万と式 $R^1 \cdot CO \cdot R^2$ のケトンとのパセリニ型反応による処理；

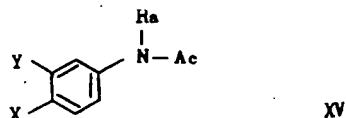
(1) 式：



(式中 X と Y は共にニトロ基でない。)

のニトロベンゼン誘導体の、還元剤金属存在下で

(i) ~~式~~ 式：

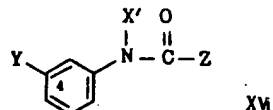


(式中 Ac は $-\text{CO} \cdot \text{Z}$ 以外のアシル基である。)

のアニリド、式Ⅰの置換アニリドの形成に好ましい条件下での酸 Z-COOH とのアミド交換反応による処理；

(4) ~~X~~ X' がハロゲン原子である時はハロゲン原 訂正

子を、 X' がニトロソ基である時はニトロ基をベンゼン環の4位に導入するための、 X' がニトロソ基である時は酸化剤存在下での、加熱または光分解による式：

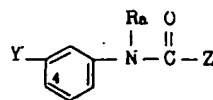


(式中X' はハロゲン原子またはニトロ基で

(iv) ハロゲン化またはニトロ化による式：

ある。)

のN-ハロアニリドまたはN-ニトロアニリド



XVI

の転位反応；

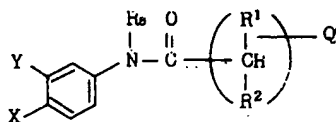
の化合物の4位の置換基Xの導入；

(K)

(X) 上記工程(iv)でX' がハロゲン原子である

(n) 式：

式XVIのN-ハロアニリドの、化合物HX'' (X''



XIX

はX' より電気的陰性度が小さいハロゲン原子で

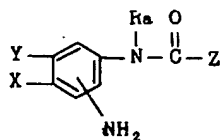
ある。)の存在下でX'' をベンゼン環の4位に置

換するための加熱または光分解；

(式中Q' は式：-O·CE·OR⁷ (式中Eは酸素

(i) 式：

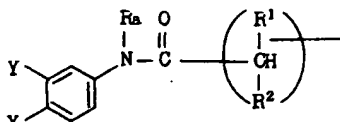
原子またはイオン原子、R⁷ はアルキル基、アリ



XVII

ール基またはアルアルキル基である。)の基また

は式：



の基を表わす。]

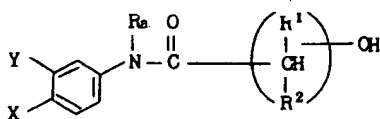
の化合物のベンゼン環からの、ジアゾ化および置

元によるアミノ基の脱離；

の化合物の加水分解；および

(i) 保護基Ra の除去；

000 式：



XX

(ii) RがHである化合物のN-アルキル化によ

るC₁~4 アルキル基の導入；

(iii) Qが水酸基である化合物をアシル化する、

Qが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低

級アルカノイルオキシ基である化合物の生成；

の化合物の塩化カルボニルまたは塩化チオカルボ

ニルとの反応；

(以上においてZは基 $\left(\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \right)_n$ 、基X、Y、

(iv) Qが低級アルカノイルオキシ基またはアリ

ール低級アルカノイルオキシ基である化合物を加

水分解する、Qが水酸基である化合物の生成；お

よび

Q、R¹ およびR²は特許請求の範囲(i)と同様に定

義され、Ra は特許請求の範囲(ii)に定義された基

Rであるか、または保護基である。)

の1つで処理し、生成した式Iの化合物またはRa

が保護基であるそのN-Ra誘導体を所望により

最終工程；

(v) 式IでYがアミノ基、低級アルキルアミノ

基またはジ低級アルキルアミノ基として/または

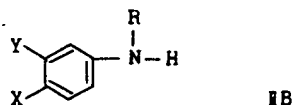
Xがアミノ基である化合物の季塩的に許容される

酸付加塩の形成；

の1つまたはそれ以上で処理することからなる、

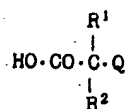
特許請求の範囲(1)の化合物の製法。

04 式：



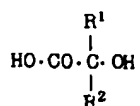
[式中Xは特許請求の範囲(2)と同様に定義され、RとYは特許請求の範囲(1)と同様に定義される。]

のアニリンを式：



[式中R¹とR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義され、Qは特許請求の範囲(2)と同様に定義される。]

の酸またはそのアミド形成性誘導体でアシル化することからなる、特許請求の範囲(4)の化合物の製

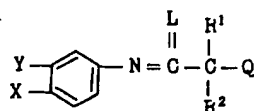


の酸、4-オキサゾリドンまたはそのエステルを特許請求の範囲(4)に定義された式II Bのアニリンと縮合する、特許請求の範囲(4)の製法。

05 酸とアニリンを一箱に加熱する、特許請求の範囲(4)の製法。

06 アニリンと4-オキサゾリドンを不活性溶媒の存在下で加熱する、特許請求の範囲(4)の製法。

07 式：

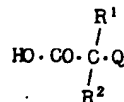


[式中Y、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義され、XとQは特許請求の範囲(2)と同

特開 昭49-81332 (5)

法。

08 式：



(式中Qは低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である。)

の酸のアミド形成性誘導体を特許請求の範囲(4)で定義された式II Bのアニリンと反応させる、特許請求の範囲(4)の製法。

09 酸のアミド形成性誘導体が無水物、塩化物または臭化物である、特許請求の範囲(4)の製法。

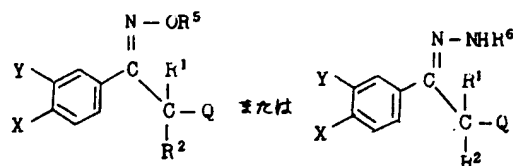
10 反応を溶媒の存在下、高圧で行なう、特許請求の範囲(4)または(4)の製法。

11 式：

様に定義され、そしてLはCl、Brまたはアルコキシ基である。]

のハロゲン化イミド、またはN-フェニルイミド酸エステルを希水酸化アルカリ金属で加水分解することからなる、特許請求の範囲(4)でRがHである化合物の製法。

12 式：

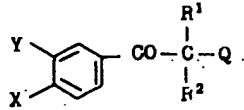


[式中Y、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義され、XとQは特許請求の範囲(2)と同様に定義され、R⁵はHまたはアシル基、そしてR⁶は炭水素基または-CONH₂である。]

の化合物を高圧で濃硫酸またはポリリン酸と反応

させることからなる、特許請求の範囲(4)でRがHである化合物の製法。

23 式：



〔式中Xは特許請求の範囲(2)と同様に定義され、Y、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義され、そしてQは水酸基、低級アルコキシ基またはアリール低級アルコキシ基である。〕

のケトンを経験の存在下で実質上等モル量のヒドラゾ酸と反応させ、特許請求の範囲(4)で定義された化合物を単離することからなる、特許請求の範囲(4)でRがH、Qが水酸基、低級アルコキシ基またはアリール低級アルコキシ基である化合物の製

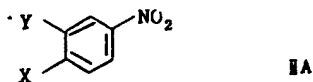
法で使用する、特許請求の範囲24の製法。

24 反応を中性溶媒の存在下で実施する、特許請求の範囲24または25の製法。

25 溶媒が過剰量のケトンR¹-CO-R²である、特許請求の範囲25の製法。

26 反応を-10℃～+40℃で実施する、特許請求の範囲24～25の製法。

26 式：

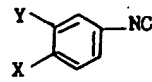


〔式中XとYはニトロ基にならない点を除けばそれぞれ特許請求の範囲(1)、(2)に定義された通りである。〕

のニトロベンゼン誘導体を亜鉛の存在下で式：

法。

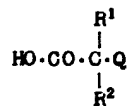
26 式：



〔式中Xは特許請求の範囲(2)と同様に定義され、そしてYは特許請求の範囲(1)と同様に定義される。〕

のイソシアン化フェニルを経験または酸QH (式中Qは低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である。)の存在下で式R¹-CO-R²〔式中R¹とR²は特許請求の範囲(1)と同様に定義される。〕のケトンと反応させることからなる、特許請求の範囲(4)でQが水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である化合物の製法。

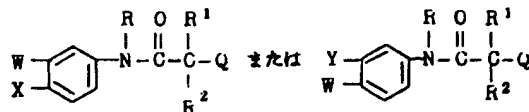
26 酸およびイソシアン化フェニルを実質上等モ



〔式中R¹とR²は特許請求の範囲(1)で定義された通りであり、そしてQは特許請求の範囲(2)で定義された通りである。〕

の酸で還元アセチル化することからなる、特許請求の範囲(4)でRがHであり、そしてXとYがニトロ基でない化合物の製法。

26 式：

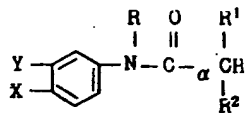


〔式中Qは低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリール低級アルコキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基；Xは特許請求

の範囲(2)に定義された通り；Y、R、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)に定義された通り；そしてWは-NH₂、-NHOH または-NOである。]

の化合物を過酸化水素または過硫酸、あるいは、Wが-NOの時は過マンガン酸塩または硝酸で酸化することからなる、特許請求の範囲(4)でXまたはYがニトロ基であり、Qが上記通りである化合物の製法。

(3) 式：



〔式中Xは特許請求の範囲(2)で定義された通りであり、Y、R、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)で定義された通りである。〕

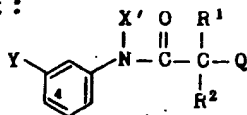
の化合物を動物に与えて代謝作用によりヒドロキ

はアリール低級アルコキシ基である。〕

の酸とのアミド交換で処理し、このアミド交換進行中に発生する、上記酸より揮発性の酸AcOHを蒸留により反応混合物より除くことからなる、特許請求の範囲(4)でQが上記通りである化合物の製法。

(3) Acがアセチル基である、特許請求の範囲(4)の製法。

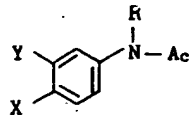
(4) 式：



〔式中Y、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)で定義した通りであり、Qは特許請求の範囲(2)で定義した通りであり、そしてX'はCl、Brまたはニトロ基である。〕

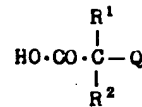
シル化し、そのα-ヒドロキシ誘導体を水非混和性有機溶媒での抽出により尿から分離することからなる、特許請求の範囲(4)でQが水酸基である化合物の製法。

(4) 式：



〔式中Xは特許請求の範囲(2)で定義した通りであり、YとRは特許請求の範囲(1)で定義した通りであり、そしてAcはアシル基である。〕

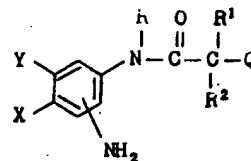
のアミドを式：



〔式中R¹とR²は特許請求の範囲(1)で定義した通りであり、Qは水酸基、低級アルコキシ基また

のN-ハロアニリドまたはN-ニトロソアニリドを、X'がClまたはBrの時はHX'の存在下で、X'がニトロソ基の時は酸の存在で100～300℃の温度まで加熱するか、または光分解によりCl、Brまたはニトロ基をベンゼン環の4位に導入することにより転位させることからなる、特許請求の範囲(4)でRがH、XがCl、Brまたはニトロ基である化合物の製法。

(5) 式：

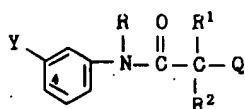


〔式中XとQは特許請求の範囲(2)で定義された通りであり、Y、R、R¹およびR²はYがアミノ基にならないことを除けば特許請求の範囲(1)で定

酸された通りである。]

の化合物をジアゾ化し、生成したジアゾニウム塩をついでエタノール、次亜リン酸またはホルムアルデヒドで還元することによりアミノ基を脱離することからなる、特許請求の範囲(4)でYがアミノ基でない化合物の製法。

(30) 式:



[式中Y、R、R¹およびR²は特許請求の範囲(1)で定義された通りであり、QはXがBrまたはClの時は特許請求の範囲(2)で定義された通りであり、Xがニトロ基の時は低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリール低級アルコキ

とすることからなる、特許請求の範囲(4)でQが水酸基である化合物の製法。

(39) 加水分解を種かな強度で理論量または少し過剰量の希アルカリにより行なう、特許請求の範囲(39)の製法。

(40) 加水分解を周囲温度で水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムにより行なう、特許請求の範囲(39)の製法。

(41) 特許請求の範囲(14)、(18)および(21)~(26)のいずれかの方法によりQが水酸基である対応する化合物を製造し、これをアシル化してQが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である目的化合物とすることからなる、特許請求の範囲(4)でQが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基で

特開 昭49-81332 (8)

シ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である。]

の化合物の4位をブロム化、ヨード化またはニトロ化することからなる、特許請求の範囲(4)でXがニトロ基、BrまたはI、そしてQはXがニトロ基の時は低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリール低級アルコキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である化合物の製法。

(37) ニトロ化を大過剰量の濃硫酸中の濃硝酸により行なう、特許請求の範囲(36)の製法。

(38) 特許請求の範囲(14)~(17)、(21)、(22)、(24)~(26)および(34)~(37)のいずれかの方法によりQが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である対応する化合物を製造し、この化合物を加水分解してQが水酸基である目的化合物

の化合物の製法。

(42) アシル化を低級アルカン酸またはアリール低級アルカン酸の無水物、塩化物または臭化物により行なう、特許請求の範囲(41)の製法。

(43) 実質的に明細書に記載されている、特許請求の範囲(11)の化合物の製法。

(44) 実質的に実施例1~20に記載されている、特許請求の範囲(11)の化合物の製法。

(45) 特許請求の範囲(13)~(44)のいずれかの方法により製造された、特許請求の範囲(11)の化合物。

(46) 活性成分としての特許請求の範囲(11)~(42)および(44)のいずれかの化合物の少なくとも1つを適当な担体または賦形剤と組合せて含む薬学的組成物。

(47) 投薬単位形である、特許請求の範囲(46)の組成物。

48 投薬単位が具体的な形状をした投薬単位である、特許請求の範囲47の組成物。

49 投薬単位が錠剤またはカプセルである、特許請求の範囲48の組成物。

50 エリキシル剤、シロップまたは経口懸濁液の形をした、特許請求の範囲48の組成物。

51 滅菌され、無熱性物質を含まない注射用溶液または懸濁液の形をした、特許請求の範囲48の組成物。

52 動物用飼料または飼料添加物の形をした、特許請求の範囲48の組成物。

53 実質的に明細書に記載されている、特許請求の範囲48の組成物。

54 特許請求の範囲(1)~(12)および48のいずれかで特許請求された化合物を適当な担体または賦形剤

前および/または発育中に雄動物に誘発させる、特許請求の範囲50の方法。

55 特許請求の範囲50の偽半陰陽動物または特許請求の範囲50により処理された雄動物を肉生産のために飼ひ、その発育の適当な段階でと殺する方法。

56 特許請求の範囲50または55の方法により生まれた雄動物。

57 特許請求の範囲50の方法により処理された動物の肉。

58 特許請求の範囲(1)~(12)および48のいずれかで特許請求された化合物の有効量を投与することからなる、攻撃性雄動物を静める方法。

59 特許請求の範囲(1)~(12)および48のいずれかで特許請求された化合物の抗アンドロゲン剤として

と混合することからなる、特許請求の範囲49~53のいずれかで特許請求された薬学的組成物の製造。

60 特許請求の範囲(1)~(12)および48のいずれかで特許請求された化合物を有効量投与することからなる、動物に抗アンドロゲン効果を産み出す方法。

61 抗アンドロゲン効果を前立腺肥大の治療において誘発させる、特許請求の範囲50の方法。

62 抗アンドロゲン効果を肉用動物において誘発させる、特許請求の範囲50の方法。

63 胎児性器発達前および/または発達期間中に、雄のかわりに偽半陰陽動物を誕生させるのに充分な量で特許請求の範囲(1)~(12)および48のいずれかで特許請求された化合物を雄動物に投与する、特許請求の範囲50の方法。

64 抗アンドロゲン効果を第二性徴発達のすぐ

の使用。

65 局所塗付に適した、特許請求の範囲48の組成物。

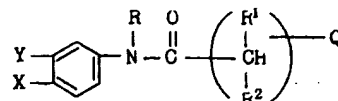
66 ローション、クリームまたは軟膏の形をした、特許請求の範囲48の組成物。

67 この明細書に記載された全ての新規化合物、組成物、製法および方法。

3. [発明の詳細な説明]

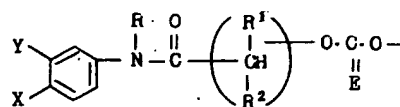
この発明は価値ある抗アンドロゲン特性を持つ置換アシルアニリド類、それらの製造方法、抗アンドロゲン剤としてのそれらの使用方法、およびそれらを含む抗アンドロゲン組成物に関する。

この発明により式：



〔式中RはHまたは炭素原子4個までのアルキル基；R¹とR²は同一でも異なつてもよく、炭素原子8個までの直鎖または分枝鎖アルキル基、シクロプロピル基またはシクロブチル基、あるいはそれらが付いている炭素原子と共にシクロプロピル基またはシクロブチル基を形成し；Xはニトロ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、C₆H₅ またはI；YはH、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、ポリフルオール低級アルキル基、ポリフルオール低級アルコキシ基、ポリフルオールアルキルチオ基、式-NR³·COR⁴ または -NR³SO₂R⁴ (式中R³はHまたは低級アルキル基；そしてR⁴はH、低級アルキル基、アルアルキル基またはア

、ただし、XおよびYは同時にアミノ基ではないリ-ル基である。)で表わされる基；そしてQは22字加入
H、低級アルコキシ基、アリ-ル低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリ-ル低級アルカノイルオキシ基、または式：



(式中X、Y、R、R¹およびR²は前記定義通りであり、EはOまたはSである。)

の基である。低級アルキル基、低級アルコキシ基そして低級アルカノイル基は全て炭素原子が6個までであり、4個より少ないことが好ましい。但し、XがC₆H₅、RがH、R¹とR²が共にCH₃、そしてQがOHの時はYはHでもC₆H₅でもなく、XとYが共にC₆H₅、RがH、そしてQがCH₃Oの時は

R¹とR²はそれらが付いている炭素原子と共にシクロプロピル基を形成することはない。]

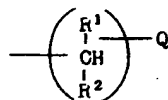
の化合物、ならびにYがアミノ基、低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基および／またはXがアミノ基であるそれらの薬学的に許容される塩付加塩が供給される。

“ポリフルオール”は少なくとも2個の水素原子がFにより置き代えられている基をさし、部分的にフッ化された基(例えばジフルオールメチル基)とパーフルオール基(例えばトリフルオールメチル基)の両方を含む。“分枝鎖”アルキル基はアルキル基の1~2個の炭素原子が低級アルキル置換基を持つ一価アルキル基を意味する。Qは $\left(\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right)$

(前記定義通りである。)のいずれの炭素原子

にも付くことができるが、α-炭素原子、すなわちカルボニル基に直接付いている炭素原子、に付くことが好ましい。

式Iの置換アシルアニリド類は、アニリド類を製造するために、あるいはアニリド類に望ましい置換基を導入するために知られている標準方法により製造できる。通例な方法は次の様に記述される。どの方法を選択するかは入手できる出発物質、および置換アニリドが有さねばならない置換基、特に置換基Qに左右される。以下の方法において、特記ない限り記号X、Y、R、R¹、R²およびQは式Iで与えたのと同じの意味を持つが、便宜上基：



は普通Zにより置き代えられ、N-置換基Ra(焼つかの方法においてRに置き代わる。)は基Rのみならず保護基、好ましくは最終工程で水酸分解により除去できる基、例えばベンジル基、をも表わす。

(a) 一般に、式Iの4-X-3-Y-置換アニリドは対応する4-X-3-Y-置換アニリンを式Z・CO・OHの酸またはそのアミド形成性誘導体でアシル化して製造できる。

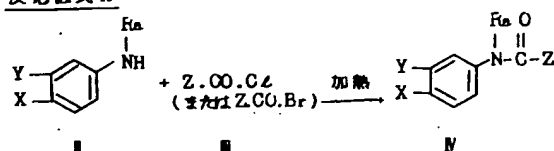
Qが低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基を表わす時は、X、Y-置換アニリンを酸Z・CO・OHのアミド形成性誘導体、好ましくはハロゲン化物、無水物、または同様に機能する誘導体、例えばトリ置換アシルオ

キシホスホニウムハロゲン化物またはオルトエステル、でアシル化することが好ましい。例えば、Qが低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基を表わすX、Y-置換アニリドはX、Y-置換アニリンと、必要な低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、またはアリール低級アルカノイルオキシ基を持つハロゲン化アシル(好ましくは塩化物または臭化物)との縮合により製造できる。この縮合は反応体混合物を酸受容体と共に、あるいは酸受容体なしで、加熱することにより行なう。好ましくは高圧、大体反応混合物の沸点温度まで、の溶媒中で行なう。適当な溶媒は縮合反応に一般的に使用されているものであり、例えば

ベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、ピリジン、そしてトリエチルアミンである。適当な酸受容体にはトリエチルアミン、ピリジン、そして重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムなどの塩基性アルカリ金属塩がある。所望ならば、溶媒としてピリジンまたはトリエチルアミンを使用するような時は溶媒自体を酸受容体として役立たせることができる。この縮合は急速に進み、そして縮合完了時に反応混合物を水か希酸と混合して、冷却する。水非混和性溶媒、例えばジエチルエーテル、トルエン、クロロホルムまたは酢酸エーテルの抽出により生成水性混合物から目的生成物を取り出し、目的生成物を含む有機相を水で洗う。溶媒を蒸発させて生成物を単離し、常法、例えば再結晶により更に精製する。

上記縮合は次の図式により例示される。

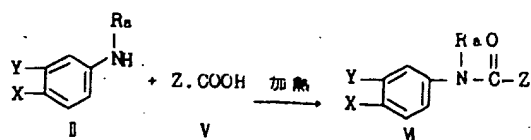
反応図式A



この反応ではQは水酸基でないことが好ましい。

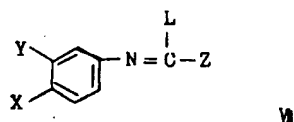
Qが水酸基を表わす式Iの化合物を製造するのに特に好ましい方法は、反応体をそのまま、または適当な溶媒中で加熱して式IIのX、Y-置換アニリンを適当な酸Z・COOHまたはそのエステルまたは対応する4-オキサゾリドンと縮合させることからなる。それから目的生成物の単離および精製を前に反応図式Aに対して述べたようにして行なう。縮合は次の図式で例示される。

反応図式B



この反応では、Qは水酸基であることが好ましいが低級アルコキシ基またはアリール低級アルコキシ基であつてもよい。

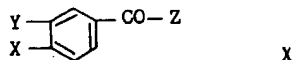
(b) 式：



(式中X、YおよびZは前記定義通りであり、Lはアルカリ、例えば希アルカリ金属水酸化物により適当に除去できる基、例えばハロゲン原子、好ましくはClまたはBrを換わす。)

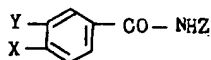
ムまたはそのO-アシル誘導体は対応するケトンとヒドロキシルアミンまたはそのO-アシル誘導体と反応させて得ることができる。上記ベックマン転位は例えば濃硫酸またはポリリン酸を使い、強酸条件下高温で普通実施される。

(d) 強酸存在下での式：



のケトンと実質上等モル量のヒドラゾ酸との間のシユミット反応、および目的生成物(式I)の単離。

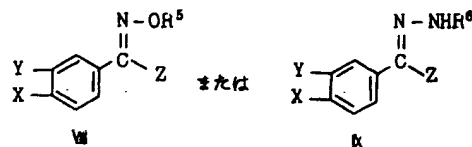
(式：



の異性体アミドがこの反応でありえる副生物である。)この方法により式IのアニリドでRがHであるものが直接得られるが、Qが低級アルカノ

のハロゲン化イミド、またはN-フェニルイミド酸のエステル加水分解。目的生成物はRがHを換わす式Iのアニリドである。

(c) 式：



(式中R⁵はHまたはアシル基、例えばアセチル基、メタンスルホニル基、またはトルエーネ-スルホニル基; R⁶は炭化水素基または基-C(=O)NH₂を換わす。)

のオキシムまたはそのO-アシル誘導体または対応するヒドラゾン、例えばセミカルバゾン、のベックマン転位。この方法により式IのアニリドでRがHである化合物が直接得られる。上記オキシ

ムまたはそのO-アシル誘導体は対応するケトンとヒドロキシルアミンまたはそのO-アシル誘導体と反応させて得ることができる。上記ベックマン転位は例えば濃硫酸またはポリリン酸を使い、強酸条件下高温で普通実施される。

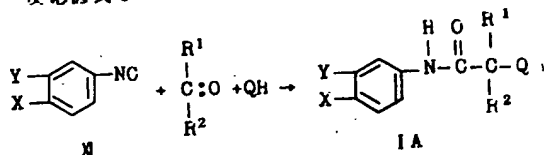
(e) イソシアン化4-X-3-Y-置換フェニル、ケトンR¹.CO.R²、および酸QH(式中Qは低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である。)または鉍酸の間のバセリニ型反応。酸が式QHを持つ時は、Qで換わされる低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基は式Iの置換アニリドに導入され; 酸が鉍酸、例えば硫酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸またはリン酸である時は、生成される式Iの置換アニリドの基Qは水酸基である。この反応によりRがHであり、Qが基Zのα-炭素原子に付いた水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である

式 I の置換アニリドが得られる。

上記酸とイソシアン化物は実質上等モル量で使用するのが好ましい。所望ならば希酸、好ましくは中性、例えば過剰量のケトン $R^1 \cdot CO \cdot R^2$ を使用できる。反応は普通ないし低い温度、例えば $-10 \sim +40^\circ C$ で実施するのが好ましい。反応完了後、生成アニリドは標準方法、例えば反応混合物を水またはアルカリ（例えば炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム）希水溶液に注ぎ、沈澱物を浮取することにより単離できる。

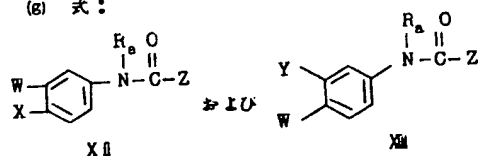
上記反応は次の図式により例示される。

反応図式 C



れる。

(a) 式:



(式中 W は $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ または $-\text{NO}$ を表わす。)

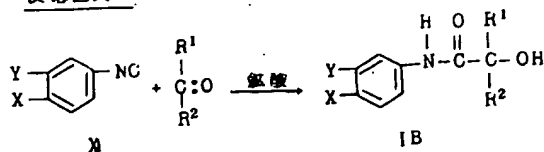
の化合物の酸化。W が $-\text{NHOH}$ または NH_2 の時は、この酸化は過酸化剤、例えば過酸化水素または過硫酸、を使用して行なうことが好ましい。一方 W が $-\text{NO}$ の時は過マンガン酸塩および硝酸のような他酸化剤を使用できる。この方法により X または Y がニトロ基である式 I のアニリドが得られる。

この方法は Q が水酸基である化合物を直接製造するのには推奨されない。

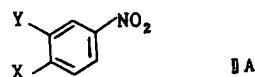
(式中 Q は低級アルカノイルオキシ基またはア

リール低級アルカノイルオキシ基である。)

反応図式 D



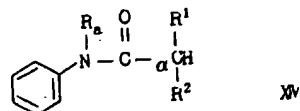
(c) 還元性金属、例えば亜鉛、の存在下での ZCOOH またはその反応性誘導体、例えば無水物、による式:



(式中 X と Y はニトロ基にならない点を除けば前記定義通りである。)

のニトロベンゼン誘導体の還元アシル化。この方法により R か H である式 I のアニリドが直接得ら

(b) 式:

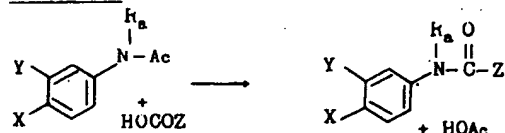


のアニリドの酵素による、好ましくは代酶的、ヒドロキシル化。このヒドロキシル化は動物または微生物により便利に行なうことができる。好ましくは、式 XIV の化合物をその α -炭素原子でヒドロキシル化できる動物に与え、水非混和性溶媒、例えば酢酸エチル、ベンゼン、エーテルまたは塩化メチレン、で抽出することにより、生成した式 I のヒドロキシル化アニリドを尿から単離する。使用動物はラットまたはマウスのような小さな実験用動物が便利であるが、畜牛および豚のようなかなり大きな動物も使用できる。この方法により

Qがα-炭素原子に付いた水酸基である式Iのアニリドが得られる。

(j) そのアシル部分が目的の-COZ基と異なるアニリドを適当な酸ZCOOHと、式Iの置換アニリドを形成するのに好ましい条件下、例えば大過剰量の酸ZCOOHとの還流により、あるいは反応混合物から出発物質であるアニリドの酸部分を除くための反応条件下、で反応させるアミド交換反応。この反応は次の通り図示される。

反応図式B



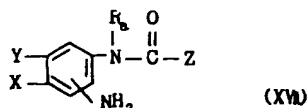
(式中Acは目的の-COZ基とは異なるアシル基である。)

ロゲン原子、好ましくはClまたはBr、またはニトロ基である。)

のN-ハロアニリドまたはN-ニトロアニリドの転位(オルトン型転位)。この方法によりRがH、Xがハロゲン原子またはニトロ基である式Iのアニリドが直接得られるが、ニトロ基は適当な酸化剤、例えば酸素、により付随的に酸化される。

(k') 別法として、式XVIのN-ハロアニリドをHX''(式中X''はX'より電気的陰性度が低いハロゲン原子である。)の存在下で加熱または光分解してベンゼン環の4位をX''で置換できる。

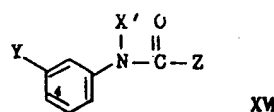
(1) ジアゾン化と還元による式:



特開 昭49-81332 (14)

出発物質であるアニリドを置換することにより、反応混合物から除去でき、それゆえ目的アニリドの形成に便宜を与える酸AcOHが得られる。例えば無活性酸AcOH(酢酸または酪酸など)は反応混合物より蒸留により除くことができる。この方法は式IでQが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である化合物を直接製造するのに推奨されない。

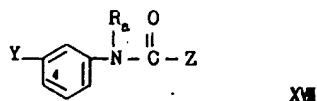
(k) 加熱(例えば100°~300℃)または光分解(所望ならばX'がハロゲン原子であるHX'の存在下で)により基X'をベンゼン環の4位に入れる、式:



(式中YとZは前記定義通りであり、X'はハ

ロゲン原子、好ましくはClまたはBr、またはニトロ基である。)

(m) 特にXがBrまたはI、または好ましくはニトロ基である時の、ハロゲン化またはニトロ化の標準方法による式:

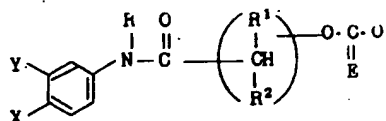


の化合物の4位への置換基Xの導入。ニトロ化は大過剰量の硫酸中、濃硝酸により行なうと便利である。この方法はQが水酸基であり、Xがニトロ基である化合物を直接製造するのに推奨されない。

この加水分解は種かなアルカリ性条件下で行な

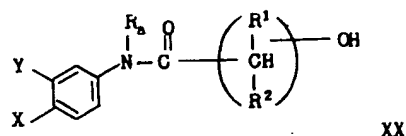
うのが好ましい。

(p) Qが式：



(式中Eは酸素原子または硫黄原子である。)

の基である式Iの化合物は式：

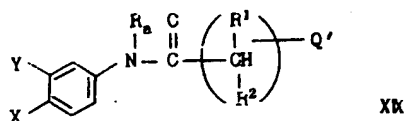


XX

の化合物と塩化カルボニル、または塩化チオカルボニルとの反応により製造できる。

以上の方法により得られた、式Iの化合物またはそのN-R_a誘導体でR_aが保護基であるものは

(n) Qが-OHを表わす式Iの化合物は式：

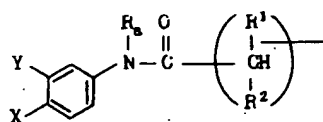


XK

(式中Q'は式：-O-CE-OR⁷ (式中Eは酸素

原子または硫黄原子、R⁷はアルキル基、ブリー

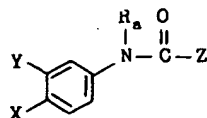
ル基、またはアルアルキル基)の基または式：



(式中X、Y、R_a、R¹およびR²は式XKの化合物の場合と同一であることが好ましいが必ずしも同一でなくてもよい。)の基である。)の化合物の加水分解により製造できる。

以下の最終工程(i)~(v)の一つまたはそれ以上で処理できる。

(i) 式：



の化合物からの保護基R_aの除去。

保護基R_aは加水分解により除去できる基、例えばベンジル基、であることが好ましい。この最終工程により、式Iの置換アニリドでRがHであるものが得られるが、もし保護基R_aが加水分解により除去されるならば、XまたはYがNO₂である時は適用できない。

(ii) 式Iの化合物でRがHを表わすもののN-アルキル化。このアルキル化はアニリドと、アルキル基と反応性部分(好ましくは有機または無機

エステル基)を含む化合物との反応により実施するのが好ましい。

(iii) 酸QHの反応性誘導体、好ましくは無水物または塩化物あるいは臭化物などのハロゲン化合物、によりQが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である化合物を得るためのQがOHである化合物のアシル化。

(iv) 種かな温度、好ましくは周囲温度、での好ましくは理論量または少し過剰量の希アルカリ、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムのアルコール溶液、によりQがOHである化合物を得るための、Qが低級アルカノイルオキシ基またはアリール低級アルカノイルオキシ基である化合物の加水分解。

(v) 式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加

塩の形成。

それ自体は知られていない、必要な $4-X-3-Y-NR$ アニリンは当業界で良く知られた方法により製造できる。例えば、 Y -置換基としてジフルオルメチル基または α 、 α -ジフルオルエチル基により例示されるポリフルオル低級アルキル基を持つアニリンは次の順序により製造できる；

m -ニトロベンズアルデヒドまたは m -ニトロアセトフェノンを加圧下四フッ化イオウと加熱して対応するジフルオル化合物を形成する；ニトロ基を水添分解して m -置換アニリンを得る。これは前記(a)の方法によりアシル化できる； X -置換基（例えばニトロ基、 Cl 、 Br および I 。）は上記アシル化の前または後に既知芳香環置換反応により導入できる；そして置換アニリドの目的 R 基

リウムで乾燥した。濾過し、溶媒を除き、この実施例の粗生成物を得た。ベンゼン/メタノールから再結晶後、 $m.p.$ 152~153.5℃

4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリンが2-ヒドロキシイソブチル酸の一万を適当な反応体に置き換え、実質上上記方法を追ひ、次の化合物を製造した。

3', 4'-ジニトロ-2-ヒドロキシ-2-メチルブチルアニリド、4'-クロル- α -ヒドロキシ-3'-トリフルオルメチルシクロブチルカルボアニリド、3'-クロル- α -ヒドロキシ-4'-ヨードシクロプロピルカルボアニリド、3'-ブロム-2-ヒドロキシ-2-メチル-4'-ニトロバレルルアニリド、2-ヒドロキシ-3'-ヨード-4'-トリフルオルメチルイソブチルア

特開 昭49-81332 (16)

が炭素原子4個までのアルキル基である時は、この基は置換アニリンまたは置換アニリドを標準アルキル化方法により処理することにより導入できる。

式1の化合物の製造は以下の実施例により例示される。これら実施例はこの発明を限定するものではない。

実施例 1

2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

窒素大気下、180℃で18時間、25g (0.125モル)の4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリンと65g (0.625モル)の2-ヒドロキシイソブチル酸とを含む混合物を加熱した。冷却し、エーテルに溶かし、水、炭酸ナトリウム、それから再び水で洗い、そして硫酸ナ

ニリド、2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-3'-メチル-4'-ニトロバレルルアニリド、3'-アセチル-2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ヨードバレルルアニリド、3'-アセチル-2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロバレルルアニリド、2-ヒドロキシ-3'-メトキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド、3'-エチル-2-ヒドロキシ-4'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルチオバレルルアニリド、4-クロル-2-ヒドロキシ-3'-プロピルイソブチルアニリド、3'-ブロム- α -ヒドロキシ-4'-トリフルオルメチルシクロプロピルカルボアニリド、2-ヒドロキシ-3'-ニトロ-4'-ブロムイ

ソブチルアニリド、4'-クロル-2-ヒドロキシ-3'-ヨード-2-メチルブチルアニリド、2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-3'-プロピオニル-4'-トリフルオルメチルブチルアニリド、 α -ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルシクロプロピルカルボアニリド、2-ヒドロキシ-4'-ヨード-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、3'-クロル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド、2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-3'-プロピオニル-4'-ニトロブチルアニリド、2-ヒドロキシ-4'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、2-ヒドロキシ-2-メチル-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルブチルアニリド、2-ヒドロキシ-4'-クロル-3'-トリ

ブチルアニリドおよび4'-ブロム-2-ヒドロキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド。

特に示してはないが式Iの他のX、Y-置換アニリドは当業界で知られている類似方法により製造できる。

実施例 2

2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルブチルアニリド

2-ヒドロキシイソブチル酸の代わりに82.5g (0.625モル)の2,3-ジメチル-2-ヒドロキシブチル酸を使い、実施例1の場合と同一の方法でこの実施例の生成物を製造した。

実施例 3

2-ヒドロキシ-N-メチル-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

リフルオルメチルイソブチルアニリド、2-ヒドロキシ-3',4'-ジヨードイソブチルアニリド、3'-フルオル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド、2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド、2-エチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルブチルアニリド、3'-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド、2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルブチルアニリド、2-ヒドロキシ-N-メチル-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、2-ヒドロキシ-4'-アミノ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、4'-クロル-2-ヒドロキシ-N-メチル-3'-トリフルオルメチルイソ

4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリンの代わりに27.5g (0.125モル)のN-メチル-4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリンを使い、実施例1と同一の方法でこの実施例の生成物を製造した。

実施例 4

2-アセトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

10.0g (0.034モル)の2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドを無水酢酸(45ml)の濃硫酸(5ml)溶液に溶かし、室温に4時間放置した。生成物を水に注ぎ、エーテルで抽出し、飽和炭酸ナトリウムで洗うことによりエーテル抽出液を中和し、中和した抽出液を水で洗った。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発し、残液を

ヘキサンでトリチユレイトしてこの実施例の生成物を得た。ベンゼン/ヘキサンから再結晶し、精製物質 (m.p. 95.5~96.5℃) を得た。

適当な無水物の使用により、実施例1の最後
に列挙した化合物を同様にして対応するアルカノ
イルオキシおよびアリールアルカノイルオキシ誘
導体にかえた。

実施例 5

2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフル オルメチルイソブチルアニリド

28.3g (0.240モル)の2-メトキシイソ
ブチル酸と10.0g (0.0485モル)の4-ニ
トロ-3-トリフルオルメチルアニリンとからな
る混合物を180℃で20時間加熱した。冷却し、
エーテルに注いだ。得たエーテル抽出液を炭酸ナ
トリウム飽和溶液と水で連続的に洗い、硫酸マグ

~94.0°)を得た。

実施例 7

2-ヒドロキシ-3'-ブロム-4'-ニトロイ ソブチルアニリド

32.9g (0.1モル)の2-アセトキシ-3'-
ブロム-4'-ニトロイソブチルアニリドを
50.0gのエタノールに溶かし、室温に維持しな
がら5.6g (0.1モル)の水酸化カリウムを加え
た。数時間(薄層クロマトグラフィーにより出発
エステルが残存していることが示されなくなるま
で)攪拌した。溶液を真空除去し、残渣をエーテ
ルと水とに分配し、エーテル抽出液を硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、伊過し、溶液を除去し、生成した
粗アニリドをベンゼンから再結晶して分析的に純
粋な物質 (m.p. 120.5~121.5°)を得た。

特開 昭49-81332 (18)

ネシウムで乾燥し、伊過し、蒸発し、残渣をイソ
プロピルエーテルとトリチユレイトしてこの実施
例の生成物を得た。イソプロピルエーテルから再
結晶して精製物質 (m.p. 128~129.5℃)
を得た。

実施例 6

2-バレリルオキシ-4'-ニトロ-3'-トリ フルオルメチルイソブチルアニリド

4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリン
(100g, 0.485モル)のピリジン(400
ml)と併用溶液にゆつくりと109g (0.53モ
ル)の塩化2-メチル-2-バレリルオキシプロ
ピオニルを滴下し、それから水蒸気浴で1.5時間
加熱した。冷却し、水/水に注ぎ、伊取し、生成
した粗アニリドを水で洗い、イソプロピルエー
テルから再結晶して分析的に純粋な物質 (m.p. 92.5

実施例 8

2-ヒドロキシ-4'-ブロム-3'-トリフル オルメチルイソブチルアニリド

26.2g (0.1モル)の4-ブロム-3-トリ
フルオルメチルフェニルイソシアニドを併用下
5℃で250mlのアセトンに加え、それから10
ml (0.12モル)の過塩酸を、滴下中-5℃に維
持しながら滴下した。滴下完了後に1時間攪拌し、
外部の冷却装置をはずすことにより温度を上げた。
2.4の重碳酸ナトリウム5%水溶液に注ぎ、この
実施例の生成物を伊取した。

実施例 9

2-アセトキシ-4'-ブロム-3'-トリフル オルメチルイソブチルアニリド

6.6g (0.11モル)の酢酸と9.2g (0.2モ
ル)のアセトンを含む混合物に26.2g (0.1モ

ル)の4-ブロム-3-トリフルオルメチルフェニルイソシアニドを加え、それから4日間撹拌した。200mlの水に注ぎ入れ、そしてこの実施例の生成物を取り、単離した。

実施例 10

3'-ブロム-2-メトキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド

1.4の濃硫酸と500mlの水を含む氷冷混合物にゆつくりと37.3g(0.54モル)の亜硝酸ナトリウムを加えることによりジアゾ化用溶液を作った。-5℃のこの溶液に23.8g(1.8モル)の次亜リン酸50%水溶液を加えた。得た混合物を撹拌し、温度を-10~-15℃に維持しながら3'-アミノ-5'-ブロム-2-メトキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド(6.67g; 0.2

モル)の生成物を得た。

実施例 12

N-メチル-2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

20℃で5.1ml(0.2モル)の90%過酸化水素を40mlのトリフルオル酢酸に加えた。生成溶液に14.5g(0.05モル)のN-メチル-4'-アミノ-2-メトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドを一度に加えた。温度を約50℃に1時間維持し、氷/水に注ぎ入れ、そしてこの実施例の生成物を得た。

実施例 13

4'-ブロム-2-メトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

10gの4'-ブロム-2-メトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドを350gのポリリン酸中で10分間、130~

140℃で加熱した。冷却し、それから氷/水中に注ぎ入れ、そしてこの実施例の生成物を得た。

実施例 11

2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

5.1gの2-メトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドを約40mlの濃硫酸に溶かし、約5℃まで冷却した。約2.1gの90%硝酸を約50mlの濃硫酸に溶解したものを滴下した。反応を2時間続け、撹拌下500mlの氷水に注ぎ入れた。戸過により生成物を集め、過剰の酸がなくなるまで水で洗い、これによりこの実施例の生

成物を得た。

実施例 14

2-メトキシ-4'-ヨード-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

3.84g(0.10モル)の2-メトキシ-4'-ヨード-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、150mlのベンゼンおよび30mlの濃硫酸を含む混合物を40~50℃で撹拌し、ヒドラゾ酸(0.15モル)の5%ベンゼン溶液をゆつくりと加えた。反応が停止した時に硫酸層を氷/水に注ぎ入れ、アンモニアで中和し、そしてこの実施例の生成物を得た。

実施例 15

2-アセトキシ-4'-ブロム-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

酢酸中に16.5gのN-ブロム-2-アセトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドと50gの36%臭化水素を含む混合物を蒸気浴で30分加熱した。250mlの水に注ぎ入れ、この実施例の生成物を得た。

実施例 16

3'-クロル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド

21.5g (0.1モル)の3'-クロル-4'-ニトロアセトアニリドと1.040g (10モル)の2-ヒドロキシイソブチル酸を含む混合物を180~200℃で24時間加熱し、形成される酢酸は蒸留により放出した。冷却し、重炭酸ナトリウム10%水溶液とエーテルに分配し、得た中性エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、エーテル溶液を除去後にこの実施例の生成物

を得た。

実施例 17

4'-ブロム-2-メトキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

200mlの2-メトキシイソブチル酸と60mlの無水2-メトキシイソブチル酸の溶液に33g (0.12モル)の2-ブロム-5-ニトロベンゾトリフルオリドを攪拌して溶かし、これに0℃で、22gの亜鉛末を少量ずつ加えた。0℃で1時間、室温で3時間攪拌し、それから15~30分加熱して約70℃とした。生成懸濁液をろ過し、酸と無水物の大部分を真空除去し、残渣をエーテルと重炭酸ナトリウム10%水溶液に分配した。得た中性エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶液を除き、この実施例の生成物を得た。

実施例 18

2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

(適当なpH紙により指示され)中性となるまで、2.7g (0.11モル)の2-メトキシ-N-(4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルフェニル)-イソブチルクロルイミデートを200mlの0.5N NaOH水酸化ナトリウム中で室温で攪拌し、それからこの実施例の生成物をろ取した。

実施例 19

2-ヒドロキシ-4'-クロル-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

19.6g (0.1モル)の4-クロル-3-トリフルオルメチルアニリンと14.3g (0.1モル)の2,2,5,5-テトラメチル-4-オキサゾリドンと250mlのエタノール中で24時間還流し、溶液を除き、そして残渣をベンゼン/石油エーテル

とトリチユレイトした。ろ過によりこの実施例の生成物を単離した。

実施例 20

2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド

10.0g (0.0485モル)の4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリン、10.0g (0.055モル)の臭化2-メトキシイソブチル酸および100mlの乾燥ベンゼンを含む混合物を18時間還流した。冷却し、不溶性物質をろ去し、溶液を水、それから重炭酸ナトリウム溶液で洗い、それから硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を除き、この実施例の粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。m.p. 128~129.5°

同様な方法で、出発物質として4-ニトロ-3

ートリフルオルメチルアニリンのN-アルキル誘導体；例えばN-メチル-4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリン、N-エチル-4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリン、N-フロビル-4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリンおよびN-ブチル-4-ニトロ-3-トリフルオルメチルアニリン；を使用し、実質上この実施例の方法により臭化2-メトキシイソブチルとの反応によりN-メチル-2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、N-エチル-2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド、N-フロビル-2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドおよびN-ブチル-2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドをそれぞれ得た。

式Iの置換アシルアニリドは一般に無色ないし薄黄色で、結晶性であり、中程度の融点を示し、事実上水および冷パラフィン系炭化水素に不溶性である。

式Iの化合物は価値ある治療剤である。なぜならそれらは体重1kg、1日当たり約0.1~50mgの投薬範囲内で投与した時に抗アンドロゲン効果を発揮するからである。したがってそれらは様々なアンドロゲン起因および/またはアンドロゲン誘因症状、例えば前立腺肥大、スタイン・レベンタル症候群、自然発生性粗毛症、痤瘡および乳ガン、の治療、軽減および/または和らげるのに有用である。

上記治療用途に加えて式Iの化合物は獣医学上

の用途を持つ。すなわちそれらは雄動物の肉に通常あるアンドロゲン起因臭を減らし、正常雄の誕生を調節および/または除去し、そして雄動物の攻撃性を弱めるのに有用である。もちろんこれらの作用は式Iの化合物の投与時期によりほとんど決定される。

前立腺肥大に苦しむかそのある動物において、肥大頻度は年とともに増加するようであり、したがって老犬の間においてさえも重大な問題を提示している。一般に、ホルモン療法、例えばエストロゲン物質の投与、はエストロゲンの固有な特性がしばしば望ましくない副作用を起こすのみならず、有意なおさまりおよび治療を与えるのにエストロゲンが常に有効であるとはかぎらないので、特に望ましい療法であるとは実証されていない。

い。外科的切除は有効ではあるが、これもまた特に望ましいということはない。なぜならば患者の2~3%が死ぬことは確実であり、かつ他の多くの患者は副睾丸炎、肺炎、腎盂腎炎または続発性切歯などの非致死性併発症をこうむるからである。このように、抗アンドロゲン剤によつて誘発される副作用のない、前立腺肥大の化学的治療処置は長い間追求されている目標であつた。

この発明の化合物が前立腺肥大を大いに和らげ、エストロゲンにより引き出される望ましくない効果または外科的方法に固有な併発症が大いに減少し、あるいは除去されもすることが標準の実験室テストにより確定した。症状により左右されるが、通常は、大体70kgの成人体重を持つ哺乳動物の場合には追つて述べる薬学的処方物を1日当たり

1～4投薬単位各動物に投与する時に満足すべき治療反応が達成される。したがって70kgの哺乳動物の場合の適当な投薬量は好ましい活性成分が1日当たり約25～500mgであり、この量を獣医の診察が獣医専門医により確かめられるまで続ける。

この発明の化合物はまた獣医学分野において化学的去勢剤として使用できる。

成熟雄の肉の不快臭のため、牛および豚の雄が肉用動物として特に適したものであることは長く知られている。これは不幸なことである。なぜなら雄動物は対応する雌より早い速度で成長し、通常体重は重く、そして脂肪の少ない死体となるからである。雄を更に適した市販肉源に変える1方法は今までは外科的去勢（すなわちアンドロゲ

ン源の除去）であつた。しかしながらこの方法は完全に満足できるものではなかつた。なぜならばこの方法は時間がかかる方法であり、しばしば感染などの術後問題が起こるからである。

式1の化合物を有効量投与すると、外科的去勢により求められたのと実質上同一の結果を得ることからできることがまつたく思いがけなく発見された。それゆえこれら化合物は化学的去勢剤として記述される。このように前記の望ましくない肉用特徴は軽減されまたは除去され、そして肉としての商業的用途のためにかなり適した動物が得られる。成長が促進されることに加え、これら化学的に去勢された雄動物が、正常の場合通常つきものの不快臭をほとんど有さず、あるいは全く欠くことも発見されている。この不快臭は雄尿により

特に示され、料理の時その肉から、肉製品を口にあわなくする、且く知られ、まつたくいやな“雄豚臭”が発生する。化学的に去勢された動物から得た肉はそれほど汚れていなく、かつまつたく口あたりがよい。この発見は大きな経済的重要性を有する。なぜならば今迄商業的に不適当だつた肉製品は大きな経済的損失だつたからである。この発見の適用は雄尿の処理に特に適しているが、他動物種、例えば山羊、馬、牛および山羊、の雄の処理にも使用できる、この発明の化合物はドレック、グース、ロースターおよびターキーなどの鳥類の雄に目的効果を引き出すための化学的去勢を行なうためにもまさに使用できる。これら化合物はもちろん二次性徴発達中のみに投与される。

もう一つの獣医学的用途において、これら抗ア

ンドロゲン剤を化学的去勢剤として使用する時は雄動物に正常の場合つきものの攻撃性を減少する。この一面はライオン、トラおよび象などの価値ある動物種の処理に特に有用である。

化学的去勢剤として、これら化合物はベスト（pest）・コントロール剤としても有用であり、この場合の化合物の効果は雄を不能にすることにより望ましくない種の数を減らすことである。

上記に述べた化学的去勢方法は2つの方法で行なうことができる。哺乳動物においては、胎児の性器形成期間のすぐ前および/または期間中に式1の化合物の薬学的有効量を投与している哺乳動物に投与することにより望ましい効果が得られる。この結果同産群には正常な雄はなく、雌と偽半陰陽動物とからなり、この偽半陰陽動物は幾分雄の

解剖学的構造（例えばクリトリス状ペニスおよびバギナ痕跡）を持つ。1つのテストにおいて2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリドを妊娠後16日目から19日目の間（この間に胎児の性器が発達する。）に妊娠しているラットに投与し、これにより雄と偽半陰陽動物のみを含む同産卵を得る。胎児の性器が発達する妊娠段階は多くの動物種において文献に記載されており、文献で知識が得られない時は良く知られた方法により決定できる。

雄動物を化学的に去勢するための二番目の方法は式Iの化合物の薬学的有効量を雄動物にその二次性徴発達のすぐ前および/または発達中に投与し、その期間中および後に抗アンドロゲン効果を引き出すことからなる。このように処理した動物

特開 昭49-81332 (23)

は肉の商業源としての用途に適する。化学的去勢による他現象もまたこれら雄において示される。

従がつて、この発明はこの明細書に定義された式Iの化合物の有効量を投与することからなる、抗アンドロゲン効果を産み出す方法を供給する。

式Iの化合物のうち好ましいのはRがHを換わし、R¹とR²がそれぞれエチル基またはイソプロピル基、または特にメチル基、Qが水酸基、メトキシ基、アセトキシ基またはバレリルオキシ基、Xがニトロ基、I、BrまたはCl、そしてYがCl、Brまたはトリフルオルメチル基、またはXとYが同一の基であるものであることが発見されているXとYの特に好ましい組合せはXがニトロ基でYがトリフルオルメチル基、ClまたはBrである。特に興味ある化合物を特定すると、

2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルシクロプロピルカルボアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-ヨード-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；

2,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルブチルアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチル-2-メチルブチルアニリド；

4'-ブロム-2-ヒドロキシ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド；

4'-クロル-2-ヒドロキシ-3'-トリフ

ルオルメチルイソブチルアニリド；

3'-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド；

3'-クロル-2-ヒドロキシ-4'-ニトロイソブチルアニリド；

2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；

2-アセトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-ブロムイソブチルアニリド；

2-ヒドロキシ-4'-アミノ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド；および4'-

ニトロ-3-トリフルオルメチル-2-バレリルオキシイソブチルアニリドがある。

特定アニリド類は化学療法剤としての使用において望ましくない副作用を持つことが知られている。例えばそれらはメトヘモグロビン形成およびスルフヘモグロビン血症の原因となりえるが、適当な実験室テストを当業界で簡単に利用しこれら副作用をおこす投薬量を決定することができる (Goodmanおよび Gilman, "サファーマコロジカル ベーシス オブ セラピューティクス (The Pharmacological Basis of Therapeutics)" 311~316頁、第2版、1955年、Mac Millan Company)。式1の化合物の望ましくない副作用はそれらが望ましい抗アンドロゲン効果を発揮する有効投薬量では一般に生ぜず、したがってこれら化合物はこの明細書に記述した目的にとり大いに有用であることが発見されている。換

形でもよい。錠剤形の場合は式1の化合物を、適当な結合剤、例えばカム、スターチおよびシニガー、を含む不活性な薬学的担体と混合する。それらにまたゼラチンカプセルに含めることができる。加法としてそれらは経口投与用液体組成物、例えば懸液剤、シロップまたはエリキシル剤、として処方でき、これらは広範囲の天然および合成付香剤により適当に付与できるという利点を持つ。

好ましくは、投薬単位は式1の活性化合物を約1~10 U_{mg}、好ましくは5~25 U_{mg}を含む。好ましくは経口投与される。

更に、組成物は、投与が望ましい動物の食物に混合し、それにより治療的に有効な投薬レベルを得ることができる動物用飼料または添加物の形である。

準の実験室方法を使い、望ましくない副作用があらわれはじめる投薬量を決定できる。一般に、望ましくない副作用がこの発明の好ましい化合物により起こされるとすればその量は50 mg/kg (体重) よりかなり多い。しかし治療すなわち望ましい投薬量と毒性が引き出される投薬量の間には一般に充分な差があり、したがってこの発明の化合物は適した治療指数を有する。

それゆえこの発明は活性成分としての式1の化合物の少なくとも1つを適当な担体または賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物を供給する。

式1の置換アニリドは投薬単位の形、特に錠剤およびカプセルなどの形をした投薬単位の形で投与できる。投薬単位はまた発熱性物質を含まない注射用溶液または水中または注射用油中懸濁液の

この発明の組成物を含む処方の代表的具体例は次の通りである。明記された式1の活性成分はもちろん式1の他活性成分で置き換えることができる。

錠剤処方

処方 A (5 mg)	mg/錠
2-メトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド	5.0
スターチ (食品グレード)	5.0
ラクトース、U.S.P. (噴霧乾燥)	89.5
ステアリン酸マグネシウム、U.S.P.	0.5
	100.0
処方 B (25 mg)	mg/錠
2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド	25.0

スターチ（食品グレード） 100

ラクトース、U.S.P.（噴霧乾燥） 164.0

ステアリン酸マグネシウム、U.S.P. 1.0

200.0

1.00～150メッシュスクリーンの付いた高速ミルを活性成分を通過させた。ミルした活性成分を適当な容器中でスターチと混合した。得た混合物に等量の噴霧乾燥ラクトースを加え、均一になるまで混合した。得た混合物を残りの噴霧乾燥ラクトースとあわせ、均一になるまで混合した。得た均一ミックスの一部をステアリン酸マグネシウムと混合し、得たステアリン酸マグネシウムミックスを残りの均一ミックスと、組成物が均一になるまで混合した。目的量（5mgの場合は100.0mgに、25mgの場合は200.0mgに）に

クエン酸ナトリウム・二水和物 6.00

ベンジルアルコール、NF 9.00

p-オキシ安息香酸メチル、U.S.P. 1.80

p-オキシ安息香酸プロピル、U.S.P. 0.20

注射用蒸留水、U.S.P. 合計が1.10mlとなるようにする。

処方B（25mg）

2-n-パレリルオキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド 250.0

メチルセルロース15 cps. U.S.P. 0.25

クエン酸ナトリウム・二水和物 30.00

ベンジルアルコール、NF 9.00

p-オキシ安息香酸メチル、U.S.P. 1.80

p-オキシ安息香酸プロピル、U.S.P. 0.20

注射用蒸留水、U.S.P. 合計が1.00mlとなるようにする。

特開 昭49-81332 (25)

圧縮した。

カプセル処方

処方	mg/錠
2-アセトキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド	5.0

ラクトース、U.S.P.（噴霧乾燥） 29.20

ステアリン酸マグネシウム、U.S.P. 3.0

300.0

均一になるまで成分を混合した。ハードセラチンカプセルに充填した。

非経口懸濁液

処方A（mg）	mg/ml
2-ヒドロキシ-4'-ニトロ-3'-トリフルオルメチルイソブチルアニリド	5.00

メチルセルロース15 cps. U.S.P. 0.05

45mlの注射用蒸留水を適当なステンレススチール容器に入れ、85～90℃まで加熱した。この熱水中にメチルセルロース（処方Aの場合は5g、処方Bの場合は25g）を激しく撪拌しながらゆつくりと注いだ。メチルセルロースが完全に分散し澄濁するまで撪拌した。約30mlの液（0～5℃）に注射用蒸留水を加えた。8℃まで冷却した。クエン酸ナトリウム（処方Aの場合600g、処方Bの場合3000g）を注射用蒸留水にとかし5mlの溶液を作った。ゆつくりとかつ撪拌下この溶液を前記メチルセルロース溶液に加えた。p-安息香酸エステル（メチルエステル180g、プロピルエステル20g）を30℃まで加熱されている900gのベンジルアルコールに溶かした。この溶液をメチルセルロース溶液に入れた。生

成溶液を注射用蒸留水添加により90%とし、均一になるまで攪拌した。減圧室で減圧フィルターを通過させた。得た減圧メチルセルロース溶液のうち3.5%を無菌条件で別の容器に移し、残りは減圧ステンレススチール混合タンクに保存した。活性成分を、分離したメチルセルロース溶液の約2%と共に減圧コロイドミル中でスラリーとし、このスラリーを混合タンク中の溶液に加えた。スラリー容器とミルを分離したメチルセルロース溶液の残りの1.5%で洗い、洗液を混合タンクに加えた。スラリー容器とミルを2%の注射用蒸留水で洗い、これらの洗液を混合タンクに加えた。注射用蒸留水により混合タンク中の容量を100%に調整し、均一となるまで攪拌した。以上のようにして処方Aまたは処方Bの組成を持つ、100

の減圧懸濁液を得た。

癌の治療において、必要ならば式1の化合物を内服投与できるが、局所塗付に適した組成物、例えばローション、クリームまたは軟膏の形で投与するほうが通常便利である。

特許出願人 シェリコ・リミテッド

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三

代理人 弁理士 池 永 光 弥

6. 添付書類の目録

- (1) 委任状及訳文 各1通
- (2) 優先権証明書及訳文 各2通
- (3) 明細書 1通

7. 前記以外の代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206号室
氏 名 (6355) 弁理士 池 永 光 弥

手 続 補 正 書

昭和49年2月8日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 事件の表示

昭和48年特許願第130314号

2. 発明の名称

置換アシルアニリド類の製法

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人
住 所
名 称 シェリコ・リミテッド

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206号室
氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 三

5. 補正の対象

明細書の〔発明の詳細な説明〕の欄

6. 補正の内容

別紙の通り



6. 補正の内容

1. 明細簿の下記を補正する。

頁	行	訂正前	訂正後
5 1	3	(j)	(k)
5 2	9	(k)	(j)
5 3	9	(k)	(k)
5 6	3	(p)	(o)

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.